

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 63170394
PUBLICATION DATE : 14-07-88

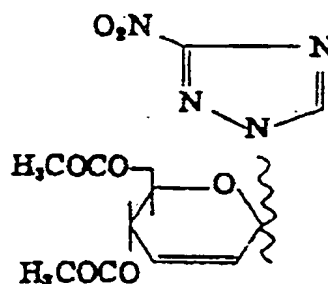
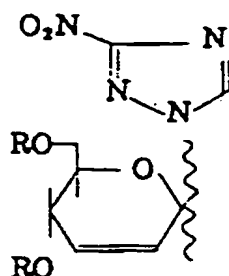
APPLICATION DATE : 07-01-87
APPLICATION NUMBER : 62001514

APPLICANT : POLA CHEM IND INC;

INVENTOR : MORI TOMOYUKI;

INT.CL. : C07H 19/056 A61K 31/70

TITLE : 3-NITRO-1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVE,
PREPARATION THEREOF AND
RADIATION SENSITIZER CONTAINING
SAID DERIVATIVE AS ACTIVE
COMPONENT



ABSTRACT : NEW MATERIAL: A compd. of formula I (R is H or acetyl).

EXAMPLE: 1-(4'-6'-Di-O-acetyl-2', 3'-dideoxy- α -D-erythro-hexa-2'-enopyranosyl)-3-nitro-1,2,4-triazole.

USE: A radiation sensitizer. The compd. of formula I is low poisonous and has a highly sensitizing effect even at low concentrations.

PREPARATION: 3-Nitro-1,2,4-triazole is reacted with tri-O-acetyl-D-glucal preferably in the presence of an organic solvent (such as ethylbenzene or benzene) preferably at the b.p. of the solvent by use of a catalyst such as p-toluene sulfonic acid in some cases.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-170394

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)7月14日

C 07 H 19/056

7138-4C

A 61 K 31/70

ADU

審査請求 未請求 発明の数 4 (全6頁)

⑮ 発明の名称 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール誘導体、その製造法およびこれを有効成分とする放射線増感剤

⑯ 特 願 昭62-1514

⑰ 出 願 昭62(1987)1月7日

⑱ 発 明 者 坂 口 正 一 神奈川県横須賀市東逸見町2の99

⑲ 発 明 者 宮 田 善 之 東京都豊島区東池袋5-10-9

⑳ 発 明 者 母 里 知 之 神奈川県横浜市保土ヶ谷区狩場町164-33 グリーンヒルズ横浜E608

㉑ 出 願 人 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町648番地

㉒ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

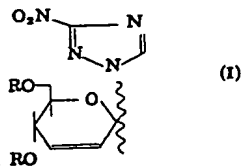
明 細 書

1. 発明の名称

3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール誘導体、その製造法およびこれを有効成分とする放射線増感剤

2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式(I)、



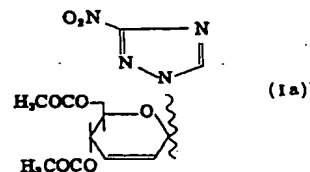
(式中、Rは水素原子又はアセチル基を示す)

で表わされる3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール誘導体。

2. 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾールに

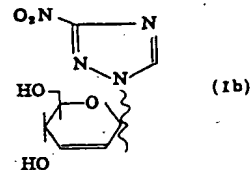
トリ-O-アセチル-D-グルカールを反応

せしめることを特徴とする式(Ia)、



で表わされる3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール誘導体の製造法。

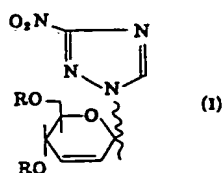
3. 式(Ia)で表わされる化合物を脱アセチル化することを特徴とする式(Ib)、



で表わされる3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール誘導体。

アゾール誘導体の製造法。

4. 一般式(I)、



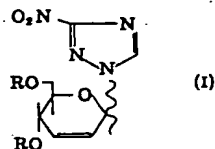
(式中、Rは水素原子又はアセチル基を示す)

で表わされる3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール誘導体を有効成分として含有することを特徴とする放射線増感剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は次の一般式(I)、



さず、低酸素性細胞のみを増感させる薬剤、つまり低酸素性細胞放射線増感剤(以下、放射線増感剤と言う)の開発に鋭意とり組んだ結果、前記(I)式で表わされる3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール誘導体が、従来から最大の問題となっていた毒性も低く、しかも低濃度においても高い増感効果を有することを見出し、本発明を完成した。

従つて、本発明は、新規な3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール誘導体(I)及びその製造法を提供するものである。更にまた、本発明はこれを有効成分として含有する放射線増感剤を提供するものである。

本発明化合物(I)のうち、Rがアセチル基で表わされる化合物(Ia)は、例えば3-ニトロ

(式中、Rは水素原子又はアセチル基を示す)

で表わされる3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール誘導体、その製造法および該誘導体を有効成分とする放射線増感剤に関する。

〔従来の技術およびその問題点〕

腫瘍内にある低酸素性細胞は放射線抵抗性が強く、放射線治療の際の難治や再発の重要な原因と考えられている。一方、正常組織内には低酸素性細胞が存在しないため、腫瘍内の低酸素性細胞の放射線感受性を高めることは、腫瘍の放射線による治療効果を向上させるのに重要である。

〔問題点を解決するための手段〕

斯かる実状において、本発明者らは、放射線治療の際、正常細胞の感受性に变化をおこ

-1,2,4-トリアゾールとトリ-O-アセチル-D-グルカールを直接又は有機溶媒の存在下に反応させることにより製造される。有機溶媒としては種々のものを使用出来るが、例えば酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、トリエチルアミン等が好ましい。また反応促進物質としてp-トルエンスルホン酸、無水塩化アルミニウム、塩化亜鉛、無水塩化第二オズ、塩酸、硫酸等を触媒量乃至等モル添加することも出来る。反応に用いられる3-ニトロ-1,2,4-トリアゾールおよびトリ-O-アセチル-D-グルカールの使用割合は任意に定めることも出来るが、通常は前者に対して後者を等モル乃至少過剰用いるのが良

い。反応温度は特に限定されないが、通常、直接反応させる場合は100～130℃、有機溶媒中で反応させる場合は使用する溶媒の沸点で行なわれる。反応時間は反応試薬、溶媒、温度、反応促進物質等によつて異なるが、通常は5分乃至6時間である。

反応終了後、目的物は常法によつて反応液から分離精製される。例えば反応液を抽出し、洗浄後濃縮し、残留物をクロマトグラフィー等によつて分離精製すれば高収率で化合物(Ia)が得られる。

このようにするとき、化合物(Ia)は α 体と β 体の混合物として得られるが、これらは分離することができ、それぞれの立体構造はNMRスペクトルによつて確認された。

カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤または注射剤とする。投与量は、年齢、腫瘍の発生部位、種類、症状等によつて異なるが、通常0.2g乃至5.0g/m²体表が好ましい。

[作用および効果]

以下に本発明化合物(I)の急性毒性試験および放射線増感効果に関し、試験例を挙げて説明する。

(1) 急性毒性試験

生後5週のICR系雄性マウスを用い、生理食塩液に溶解した1-(2',3'-ジデオキシ- β -D-エリスロ-ヘキサ-2'-エノピラノシル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール[(Ib)の β 体]を静脈内投与し、投与後14日間にわたり観察し、50%致死率

また、(I)式中Rが水素原子で表わされる化合物(Ib)は、化合物(Ia)を自公知の方法で脱アセチル化することによつて得られる。

脱アセチル化は、例えばナトリウムアルコールを含む無水アルコール中、あるいはアンモニアガスを飽和させた無水アルコール中で0℃乃至加熱還流下にて数時間乃至一夜処理する方法によつて行なわれる。

本発明化合物(I)は、後述の試験例に示すように毒性が低く、優れた放射線増感作用を有する。本発明化合物(I)は、放射線を照射する5分乃至5時間前に投与するのが好ましく、投与は経口あるいは非経口等によつて行なわれる。剤型としては賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤などの適当な添加剤を加えた形で錠剤、

(LD50/14)を求めた。その結果は第1表のとおりである。

第 1 表

投与量 mg/kg	死亡数 /処置数	LD50/14 (mg/kg)	一般状態
600	0/2	>860	いずれの投与量の場合においても投与後一過性の呼吸促進がみられた。
720	0/2		
860	0/2		

(2) 放射線増感効果の試験

① インビトロ試験1

使用細胞：EMT-6のsingle cell

放射線照射：⁶⁰Co- γ 線

低酸素処理：95%窒素+5%炭酸ガスの

混合ガスを細胞浮遊液に流す。

細胞生存率判定：コロニー計数法

放射線増感比 (Enhancement Ratio=ER)

$$ER = \frac{\text{化合物非投与群における一定の生物効果を得るのに必要な放射線量}}{\text{化合物投与群で非投与群と同一生物効果を得るのに必要な放射線量}}$$

上記の条件で得た結果は以下のとおりである。

1 mM の濃度における

化合物 (Ib) の β 体の ER: 1.43

④ インビトロ試験 2

使用細胞：EMT-6 の spheroid

放射線照射： ^{60}Co -r 線

放射線増感効果の判定：一定の大きさの

spheroid 6 個を採取し、化合物 (Ib) の β 体を含む培養液中に入れ、30～60 分間 37

 β 体を腹腔内投与。放射線照射： ^{60}Co -r 線，全身照射

放射線増感効果の判定：放射線量と腫瘍細胞減少率より放射線増感比

(ER) を求め効果の判定を行

なう。

上記の条件で得た結果は以下のとおりである。

200 mg/Kg における

化合物 (Ib) β 体の ER: 1.30

〔実施例〕

次に実施例を挙げて説明する。

実施例 1

1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - α - D - エリスロ - ヘキサ - 2' - エノピラノシル) - 3 - ニトロ - 1, 2,

でインキュベートした後、

放射線を照射する。次いでト

リプシンで spheroid を分解し、

コロニー計数法を用いて放射

線増感比 (ER) を求め効果の

判定を行なう。

上記の条件で得た結果は以下のとおりである。

1 mM の濃度における

化合物 (Ib) β 体の ER: 1.47

④ インビボ試験

使用動物：Balb/c マウス

使用腫瘍：EMT-6

化合物 (Ib) の β 体の投与量：200 mg/Kg

投与方法：放射線照射の 20 分前に、生理食塩液に溶解した化合物 (Ib) の

4 - トリアゾールおよび 1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - β - D - エリスロ - ヘキサ - 2' - エノピラノシル) - 3 - ニトロ - 1, 2, 4 - トリアゾール：

(方法 A)：3 - ニトロ - 1, 2, 4 - トリアゾール 1.14 g とトリ - O - アセチル - D - グルカール 2.72 g の混合物に p - トルエンスルホン酸 0.1 g を加え、水流ポンプで減圧しながら、110～120℃で 20 分間撹拌する。放冷後、反応液をクロロホルム

200 ml に溶解し、これを水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮する。残留物をシリカゲルを用いた分取高速液体クロマトグラフィーで、溶離液として酢酸エチル - ベンゼン混液を用いて精製すると、はじめ

に標記化合物の α -体0.78g(24%)が粘稠な油状物として、次いで標記化合物の β -体1.30g(40%)が無色結晶として得られる。

(方法B): 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール1.14gとトリ-O-アセチル-D-グルカール2.72gをキシレン60mlに溶解し、加熱還流しながらp-トルエンスルホン酸0.1gを加え1時間反応させる。冷後、キシレン60mlを加えた後、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムを用いた分取高速液体クロマトグラフィーで、溶離液として酢酸エチル-ベンゼン混液を用いて精製すると、はじめに標記化合物の α -体0.42g(13%)

-ジデオキシ- α -D-エリスロ-ヘキサ-2'-エノピラノシル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール3.26gを300mlの無水メタノールに溶解させ、室温で攪拌しながら、ナトリウムエトキシドの2%無水エタノール溶液を反応液のpHが9.0になるまで滴下する。3時間室温で攪拌後、Dowex 50W(H⁺)を反応液のpHが7.0になるまでゆつくり加える。次いでDowex 50W(H⁺)を吸引伊過で除去後、溶媒を減圧留去し、残留物をODSカラムを用いた分取高速液体クロマトグラフィーで溶離液として35%アセトニトリル水溶液を用いて精製すると標記の化合物2.20g(91%)が粘稠な油状物として得られる。

M.S. (m/e): 242 (M⁺)

が粘稠な油状物として、次いで標記化合物の β -体2.12g(65%)が無色結晶として得られる。

α -体のM.S. (m/e): 326 (M⁺)

IR (cm⁻¹): 1740 (COCH₃), 1510 (NO₂), 1430 (NO₂)

β -体の融点: 145℃

M.S. (m/e): 326 (M⁺)

IR (KBr) (cm⁻¹): 1740 (COCH₃), 1510 (NO₂), 1430 (NO₂)

実施例2

1-(2',3'-ジデオキシ- α -D-エリスロ-ヘキサ-2'-エノピラノシル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール:
1-(4',6'-ジ-O-アセチル-2',3'

IR (cm⁻¹): 3430 (OH), 1560 (NO₂), 1510 (NO₂), 1420 (NO₂)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.70-3.30 (m, 3H, 5'-H, 6'-H, 6''-H), 4.00 (m, 1H, 4'-H), 4.65 (t, 1H, 6'-OH), 5.30 (d, 1H, 4'-OH), 6.00 (m, 1H, 3'-H), 6.20 (m, 1H, 2'-H), 6.45 (m, 1H, 1'-H), 9.00 (s, 1H, 5-H)。

実施例3

1-(2',3'-ジデオキシ- β -D-エリスロ-ヘキサ-2'-エノピラノシル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール:

実施例2に準じた方法により、標記化合物が収率93%で無色結晶として得られる。

融点: 135℃

M.S. (m/e): 242 (M⁺)

IR (KBr) (cm^{-1}) : 3410 (OH)、1565 (NO_2)、

1515 (NO_2)、1430 (NO_2)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.80 - 3.50 (m, 3H,

5'-H, 6'-H, 6''-H), 4.15 (m, 1H, 4'-H)、

4.90 (t; 1H, 6'-OH)、5.20 (d, 1H, 4'-OH)、

5.96 (m, 1H, 3'-H)、6.22 (m, 1H, 2'-H)、

6.50 (d, 1H, 1'-H)、9.05 (s, 1H, 5-H)。

以 上

出 願 入 者 ーラ化成工業株式会社

代 理 人 弁 理 士 有 賀 三 幸

弁 理 士 高 野 登 志 雄

弁 理 士 小 野 信 夫